

Otrzymano: 2005.09.02

Zaakceptowano: 2005.12.20

Application of fMRI in the evaluation and prediction of progress to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment

Rola czynnościowego obrazowania MR w ocenie i prognozowaniu rozwoju choroby Alzheimera u osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi

Michał Adamczyk¹, Jerzy Walecki², Monika Bekiesińska-Figatowska¹, Lidia Głodzik-Sobańska³, Katarzyna Sklinda², Anna Romaniuk-Doroszevska⁴, Hanna Brągoszewska⁴, Agnieszka Pawłowska-Detko²

¹ Zakład Diagnostyki Obrazowej Międzyzłeskiego Szpitala Specjalistycznego, Warszawa, Polska

² Zakład Diagnostyki Radiologicznej i Obrazowej CMKP (CSK MSWiA), Warszawa, Polska

³ Center for Brain Health, NYU School of Medicine, Nowy Jork, USA

⁴ Zakład Diagnostyki Obrazowej Instytutu Matki i Dziecka, Warszawa, Polska

Adres autora: Michał Adamczyk, Zakład Diagnostyki Obrazowej Międzyzłeskiego Szpitala Specjalistycznego, ul. Bursztynowa 2, 04-749 Warszawa, e-mail: madamc3@yahoo.com

Summary

New treatment methods for Alzheimer's disease (AD) have recently been tested, making early diagnosis more important. Therapy should be started during the initial stage of the disease in order to achieve the best outcome. This article presents activation paradigms obtained during the fMRI examination of patients with mild cognitive impairment (MCI), and the results of fMRI studies done in persons at increased risk of developing AD and during its early stage. The possibility of differentiating AD from other types of dementias and the influence of drug therapy on brain activation in AD patients is also discussed.

Key words: Alzheimer's disease • mild cognitive impairment • fMRI

PDF file: http://www.polradiol.com/pub/pjr/vol_71/nr_2/8117.pdf

Wstęp

Wraz z rozwojem technik obrazowania wzrosło znaczenie metod czynnościowych, a także oceniających metabolizm tkanki mózgowej, w rozpoznawaniu i różnicowaniu przyczyn zaburzeń poznawczych oraz różnicowaniu otępienia.

W minionych latach rola technik radiologicznych w diagnostyce otępienia sprowadzała się najczęściej do wykluczenia innych (wtórnych) przyczyn zaburzeń funkcji poznawczych. Dynamiczny rozwój techniczny ostatnich 25 lat,

wprowadzenie nowych i udoskonalanie już istniejących metod obrazowania mózgowia, pozwala obecnie na ocenę struktury, funkcji i metabolizmu w procesach zwyrodnieniowych mózgu. Wczesne i pewne rozpoznanie procesu otępiennego nabiera ostatnio szczególnego znaczenia ze względu na rozwój terapii genowej. W zeszłym roku w czasopiśmie „Nature Medicine” opublikowano pracę, w której opisano pierwsze próby leczenia osób z wczesnymi objawami choroby Alzheimera (Alzheimer's disease – AD). Metoda polega na przeszczepie genetycznie modyfikowanych komórek wytwarzających NGF, białka fizjologicznie obecnego

w mózgu, które zapobiega obumieraniu neurocytów [1]. Pobrane ze skóry i zmodyfikowane komórki wszczepiane były w najbardziej chorobowo zmienione obszary mózgowia. Procedurę zastosowano u 8 osób i jej wyniki są obiecujące – stan chorób poprawił się lub też zahamowany został postęp choroby. Podobnie jak w przypadku innych metod terapii np. inhibitorami cholinesterazy, wcześniej rozpoczęte leczenie niesie ze sobą możliwość poprawy objawowej z uwagi na zachowaną większą „rezerwę poznawczą”.

Choroba Alzheimera jest jedną z najczęstszych przyczyn otępienia. Zanim zostanie rozpoznana klinicznie, poprzedza ją wieloletni okres stopniowego pogarszania się funkcji poznawczych. Błaski starcze [2] i cechy zwyrodnienia włóknienkowego neuronów [3], będące histopatologicznymi wyznacznikami AD, znaleziono u ludzi z dyskretnymi deficytami poznawczymi, co sugeruje, że proces prowadzący do rozwoju choroby zaczyna się na długo przed wystąpieniem objawów klinicznych. Przy pomocy badań nuklearnych (SPECT, PET) u osób z niewielkimi zaburzeniami poznawczymi, u których potem rozwija się choroba Alzheimera, stwierdza się zmniejszenie perfuzji oraz metabolizmu glukozy w obszarach skroniowo-ciemieniowych [4,5].

Badania strukturalne – tomografia komputerowa (TK) i rezonans magnetyczny (MR) – od wielu lat są częścią przyjętego schematu wstępnej diagnostyki pacjentów z deficytami funkcji poznawczych. Pozwalają one na wykluczenie naczyniopochodnego, bądź organicznego (np. guzy, wodniaki, wodogłowie) podłoża otępienia oraz umożliwiają ocenę stopnia, lokalizacji i ewentualnej progresji zaniku mózgowia. Zastosowanie automatycznych i półautomatycznych metod segmentacji istoty białej i szarej oraz wprowadzenie zaawansowanego oprogramowania do obróbki danych pozwalają obecnie na precyzyjne pomiary wolumetryczne poszczególnych struktur mózgowia w badaniu MR. Rozwój nowych metod obrazowania, takich jak SPECT, PET, fMRI czy MRS, umożliwia ocenę nie tylko struktury mózgowia, ale także jego czynności, w tym aktywności układów neuroprzekaźnikowych czy lokalnych zaburzeń metabolicznych. Daje to duże możliwości wglądu w patogenезę chorób przebiegających z zaburzeniami funkcji poznawczych. Z klinicznego punktu widzenia wielkie nadzieje wiąże się z poszukiwaniem obiektywnych, radiologicznych markerów pozwalających przewidzieć wystąpienie otępienia u osób z grupy zwiększonego ryzyka rozwoju choroby Alzheimera (np. nosiciele genów APOE, czy też chorzy z amnestycznym zespołem łagodnych zaburzeń poznawczych – ang. *Amnestic Mild Cognitive Impairment* – aMCI) [6].

Łagodne zaburzenia poznawcze (*Mild Cognitive Impairment* – MCI) to termin, który został wprowadzony w celu określenia stanów pośrednich pomiędzy prawidłowym starzeniem się a otępieniem. Tym mianem określa się zaburzenia funkcji poznawczych większe niż występujące u osób o podobnym wieku i o podobnym poziomie wykształcenia w wyniku procesu fizjologicznego starzenia się. Stwierdzane zaburzenia nie powodują jednak upośledzenia funkcjonowania jednostki w życiu prywatnym i zawodowym [7]. Wyróżnia się kilka rodzajów MCI w zależności od obrazu klinicznego. Osoby nim dotknięte mają zwiększone ryzyko rozwoju otępienia o różnej etiologii [8,9,10].

Inną grupą zwiększonego ryzyka wystąpienia AD są nosiciele allelu e4 genu lipoproteiny E (APOE) na chromosomie 19 [11]. Stwierdzono, że jeszcze przed wystąpieniem objawów klinicznych wykazują oni zwiększoną aktywność licznych obszarów kory mózgowej podczas wykonywania różnych testów [12,13], co może wskazywać na to, że na skutek uwarunkowań genetycznych osoby te muszą używać większych obszarów mózgu podczas procesów poznawczych.

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie wyników badań fMRI u pacjentów z chorobą Alzheimera oraz osób z populacją zwiększonego ryzyka rozwoju tej choroby – pacjentów z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi o typie amnestycznym oraz u osób posiadających allel E4 genu Apo E.

Z najnowszych publikacji wynika, iż coraz większą wartość diagnostyczną w rozpoznawaniu otępienia a także predykcji jego ewolucji z postaci „granicznej” do pełnej klinicznej postaci otępienia (aMCI-AD) posiadają badania czynnościowe ośrodkowego układu nerwowego, czy to przy użyciu PET [14,15] czy fMRI. SPECT i PET były historycznie pierwszymi metodami badań czynnościowych mózgowia w chorobach otępiennych. W latach 80-tych ukazał się szereg publikacji oceniających wartość mapowania zużycia glukozy, a także ekstrakcji tlenu w zmianach zwyrodnieniowych i niedokrwiennych. Szersze zastosowanie fMR, nieporównywalnie niższe koszty tej metody i porównywalna wartość diagnostyczna spowodowała, że czynnościowe badanie MR zajmuje obecnie ważne miejsce w rozpoznawaniu i leczeniu otępienia.

W niniejszym opracowaniu przedstawione zostaną możliwości czynnościowej oceny mózgowia za pomocą fMRI oraz zastosowanie tych badań u chorych z MCI lub otępieniem typu Alzheimerowskiego.

Zasady obrazowania czynnościowego w rezonansie magnetycznym

Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego było początkowo stosowane wyłącznie do uwidocznienia struktur anatomicznych i patologicznych. Od początku lat 90-tych istnieje możliwość obrazowania funkcji mózgu za pomocą metody nazywanej funkcjonalnym rezonansem magnetycznym (fMRI). Mapy czynności mózgu można w niej uzyskać korzystając z endogennego kontrastu, jakim jest żelazo zawarte w hemoglobinie krwi. Duże znaczenie tej metody wiąże się z jej nieinwazyjnością oraz niższym kosztem w porównaniu z innymi technikami.

Hemoglobina odtlenowana (deoksyhemoglobina) jest paramagnetykiem i w związku z tym skraca czasy relaksacji T2 i T2* krwi prowadząc do zmniejszenia intensywności sygnału [16,17]. Podczas gdy obecność utlenowanej hemoglobiny (oksyhemoglobiny) powoduje zwiększenie intensywności sygnału. W ten sposób w zależności od wzajemnych proporcji hemoglobiny w tych dwóch stanach widzimy obszary jaśniejsze, bądź ciemniejsze. Z obszarów aktywnych istoty szarej otrzymujemy silny sygnał w obrazach zależnych od T2 i T2*, ponieważ stosunek oksy- i deoksyhemoglobiny zmienia się na korzyść oksyhemoglobiny [19]. Dzieje się tak na skutek miejscowego poszerzenia naczyń krwionośnych i co za tym idzie zwiększenia napływu natlenowanej krwi, za którym nie nadąża wzrost wychwytu tlenu przez tkanki [18].

Zwiększenie intensywności sygnału mieści się w granicach 2–5% [20] i obecne jest w odległości do 1–2 razy większej niż promień naczynia. Dlatego silniejszy sygnał pochodzi przede wszystkim z tkanki otaczającej naczynia krwionośne.

Powyższe zjawisko powoduje powstanie endogennego kontrastu nazywanego BOLD (blood oxygen level dependent).

Rodzaje testów stosowanych u pacjentów z MCI i chorobą Alzheimera w badaniach fMRI

Podczas planowania testu do badania chorych z MCI oraz AD należy uwzględnić następujące postulaty:

- a) zadania muszą być stosunkowo proste, tak aby chorzy z otępieniem nie mieli nadmiernych trudności z ich wykonaniem;
- b) w przypadku, gdy wymagana jest reakcja podczas testu należy stosować jak najprostszy sposób podawania odpowiedzi – najlepiej zero jedynkowy (reakcja w przypadku prawidłowej odpowiedzi, brak reakcji w przypadku negatywnej – „go-no-go design”) [21].
- c) chorzy biorący udział w badaniu powinni mieć upośledzone funkcje poznawcze w niewielkim lub średnim stopniu. Badanie osób ze znacznym otępieniem jest trudne do wykonania i daje niejednoznaczne wyniki.

1. Testy zapamiętywania obrazów

W pierwszej części badania pacjentom pokazuje się obrazy przedstawiające różne sceny z życia codziennego oraz obrazy nierozpoznawalnych ludzi. Obrazy te nie posiadają żadnego znaczenia emocjonalnego. Zadaniem badanego jest ich zapamiętanie, co jest wybiórczo sprawdzane po zakończeniu skanowania. W drugiej fazie część z obrazów przedstawianych w poprzednim zadaniu jest pokazywana pacjentowi powtórnie po kilka razy [22].

Zapamiętywanie liniowych rysunków – aktywuje zakręty wrzecionowaty i językowaty, formację hipokampa oraz korę czółową [23]. Osoby badane mają pokazywane po 2 obrazki nie związane ze sobą. Nie stwierdzono różnic w aktywacji podczas tego testu u chorych z AD i zdrowych [22].

2. Test zapamiętywania par słów (a pair of words encoding task)

Szczególnie czułym testem do badania upośledzenia funkcji MTL jest test polegający na zapamiętywaniu par niezwiązanych ze sobą słów (np. drzewo i samolot) [24]. W teście tym osoba badana słyszy w kilku blokach pary słów, które ma zapamiętać (okresy uczenia się), przedzielone okresami bezczynności. Następnie w kilku blokach podawane jest jedno ze słów z pary, a zadaniem osoby badanej jest przypomnieć sobie drugie słowo w myślach (okresy przypominania) [12].

3. Test kojarzenia twarzy z nazwiskiem

Badanej osobie pokazywane są zdjęcia twarzy nieznanymi osobom z umieszczonymi pod spodem imieniem i nazwiskiem [25].

Testy pamięciowe można stosować w wersji „novel”, kiedy podawane są nowe bodźce oraz w wersji „repeated” – przed badaniem pacjent ma zaprezentowany bodziec, który potem powtarza się po kilka razy w trakcie badania. Za pomocą wersji „novel” bada się zapamiętywanie nowych bodźców, natomiast „repeated” bodźców powtarzających się.

4. Test rozpoznawania kąta (an angle discrimination task) [26]

Podczas tego testu osoby badane mają pokazywane tarcze zegarów z dwoma wskazówkami ustawionymi pod różnymi kątami. Jeśli kąt ten jest mały (poniżej 60°), pacjent ma nacisnąć przycisk trzymany w ręce. W okresach kontrolnych osoby badane mają wyświetlany zegar bez wskazówek z taką samą częstotliwością jak poprzednio. Za każdym razem, kiedy zobaczą zegar mają nacisnąć przycisk.

5. Testy arytmetyczne [27,28]

- a) test kontynuacji – osobie badanej pokazuje się liczbę. Jej zadaniem jest liczenie począwszy od tej liczby.
- b) Test dodawania (odejmowania) – na goglach wyświetlane są działania arytmetyczne wraz z podanym wynikiem (np. $156 + 437 = 582$). Osoba badana ma stwierdzić, czy wynik badania jest poprawny. Jeśli tak, ma nacisnąć guzik, jeśli nie – ma go nie naciskać.

Mózgowe ośrodki funkcji poznawczych w badaniach fMRI

Jedną z możliwości różnicowania normy i stanów patologicznych jest ocena stopnia i rozległości aktywacji w badaniu fMRI. Obszary aktywowane (lub deaktywowane) podczas wykonywania testów można uważać za anatomiczne substraty wyższych czynności nerwowych. Ich lokalizację na podstawie badań czynnościowych przedstawia tabela 1.

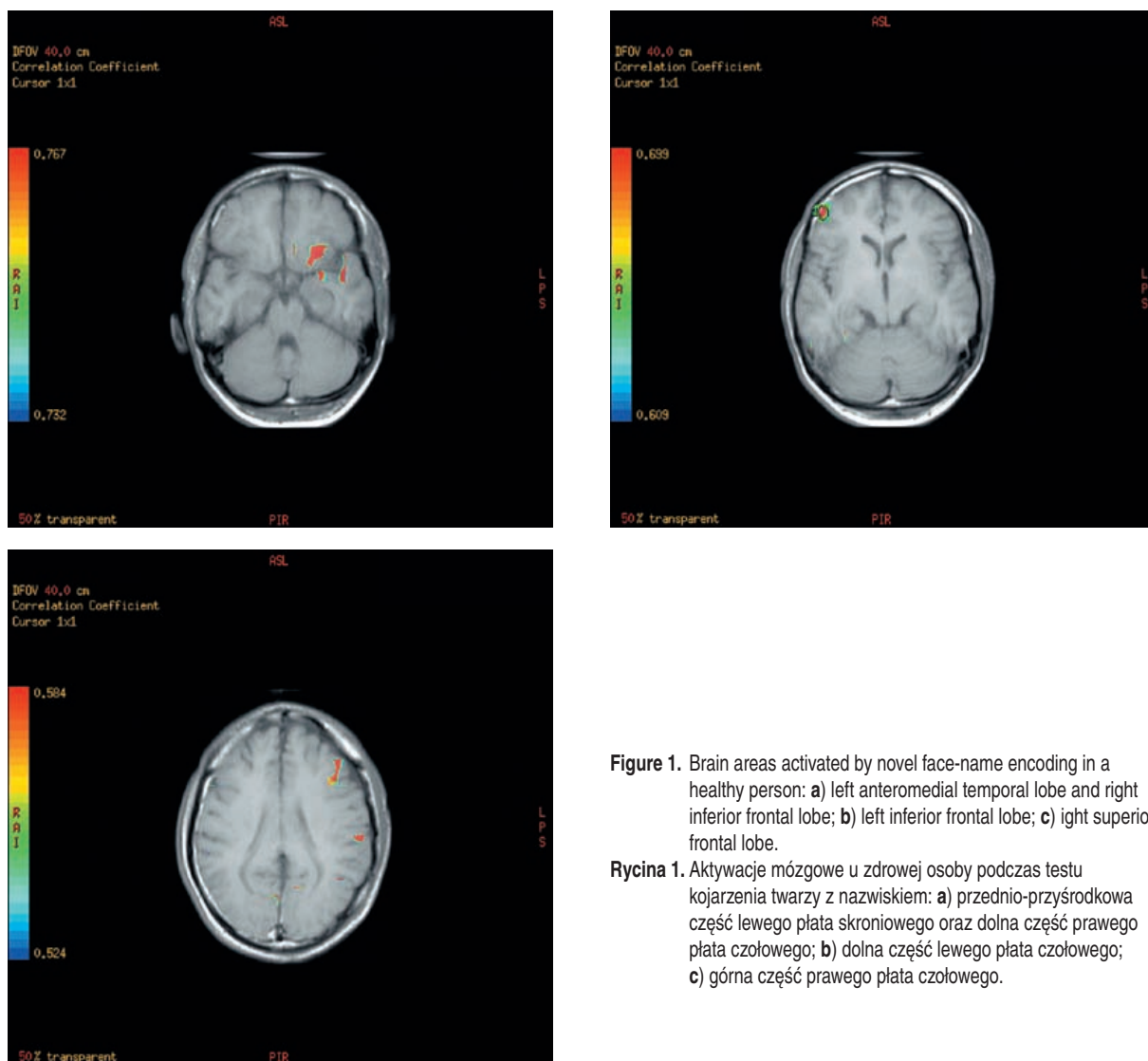
CZYNNOŚCI WYŻSZE UPOŚLEDZONE W MCI I AD ORAZ ICH WYKŁADNIKI W BADANIACH fMRI

Objawem charakterystycznym dla aMCI, a zarazem wiodącym u osób z AD, jest upośledzenie pamięci. U pacjentów we wczesnej fazie AD obecne są zaburzenia funkcji językowych, takie jak niezdolność do dokładnego formułowania myśli, upośledzenie rozumienia słów i nazywania przedmiotów, niezdolność do przyswajania znaczenia nowych wyrazów. Występują także zaburzenia orientacji przestrzennej i zdolności arytmetycznych (akalkulia), związane z upośledzeniem funkcji płatów ciemieniowych. W dalszym przebiegu choroby, oprócz nasilenia poprzednich objawów, pojawiają się inne zaburzenia związane z funkcjonowaniem płatów ciemieniowych takie jak: trudności w wykonywaniu zamierzonych ruchów dowolnych (dyspraksja) oraz trudności w rozpoznawaniu przedmiotów (agnozja). W końcu dochodzi do znacznego upośledzenia czynności intelektualnych pacjenta, utraty zdolności do rozpoznawania bliskich osób i rozpadu osobowości.

Upośledzenie pamięci w aMCI i AD dotyczy przede wszystkim krótkotrwałej pamięci jawnej [37,38], związanej z zapamiętywaniem niedawnych wydarzeń. W mniejszym stopniu i dużo później dochodzi do upośledzenia pamięci

Table 1. The brain sites activated in functional MRI during cognitive tasks in healthy subjects.**Tabela 1.** Lokalizacja mózgowych ośrodków funkcji poznawczych na podstawie badań czynnościowych metodą MR – fizjologia.

| Wykonywana czynność | Aktywne obszary mózgowia |
|---|---|
| Kojarzenie twarzy z nazwiskiem [29,30] (Ryc. 1.) | <ul style="list-style-type: none"> • przednia część hipokampa, zakręt wrzecionowaty (MTL) • płat potyliczny (kora prążkowana – BA 17), • kora przedczołowa |
| Zapamiętywanie obrazów [23,31,32,33] | <ul style="list-style-type: none"> • hipokamp, zakręt okołohipokampalny, kora węchowa (MTL) |
| Analiza wzrokowo-przestrzenna [34,35] (Ryc. 2.) | <ul style="list-style-type: none"> • płat potyliczny (kora prążkowana – BA 17), • tylne części płatów ciemieniowych, • wzgórze, • jądra podkorowe |
| Liczenie (Ryc. 3.) | <ul style="list-style-type: none"> • dolne i środkowe płaty czołowe [36] (L dolny zakręt czołowy – pole Broca, BA 44/45 [27]), • górne zakręty czołowe – BA 9/6 [27], • dodatkowa kora ruchowa – BA 4 (tylno-przyśrodkowa część płatów czołowych) [27], • L górny i środkowy płat skroniowy [36], • zakręty wrzecionowate [36], • górne i dolne płaciki ciemieniowe (dolna kora ciemieniowa – BA 40) [36], • płaty potyliczne [36] • mózdzek [36] |

**Figure 1.** Brain areas activated by novel face-name encoding in a healthy person: **a)** left anteromedial temporal lobe and right inferior frontal lobe; **b)** left inferior frontal lobe; **c)** ight superior frontal lobe.

Rycina 1. Aktywacje mózgowie u zdrowej osoby podczas testu kojarzenia twarzy z nazwiskiem: **a)** przednio-przyśrodkowa część lewego płata skroniowego oraz dolna część prawego płata czołowego; **b)** dolna część lewego płata czołowego; **c)** górna część prawego płata czołowego.

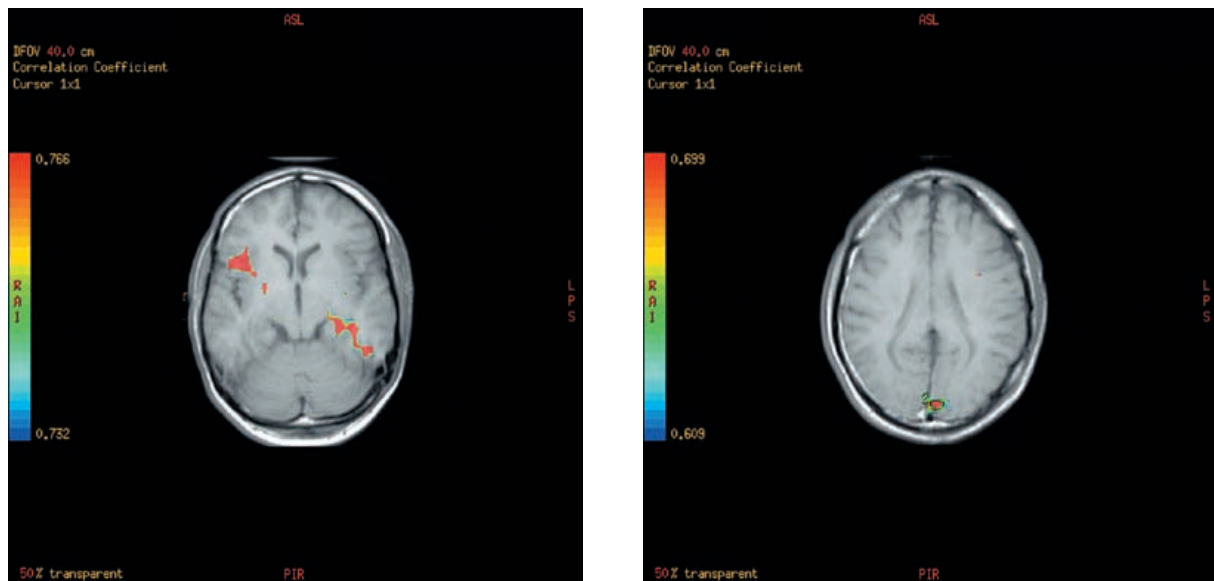


Figure 2. Brain areas activated by an angle discrimination task in a healthy person: **a)** left occipitotemporal cortical region, right frontal lobe; **b)** left occipital lobe.

Rycina 2. Aktywacje mózgowe u zdrowej osoby podczas testu rozpoznawania kąta: **a)** na granicy płatów potylicznego i skroniowego po stronie lewej oraz prawy płat czołowy; **b)** lewy płat potyliczny.

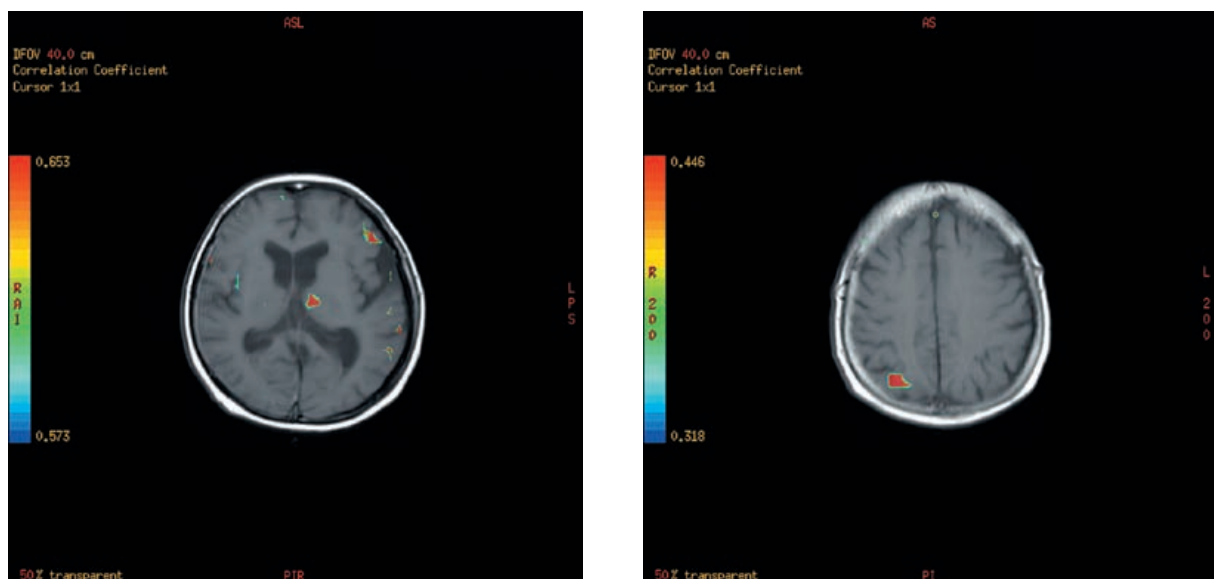


Figure 3. Brain areas activated during addition in two patients with MCI: **a)** left thalamus and left inferior frontal lobe; **b)** right parietal lobe.

Rycina 3. Aktywacje u dwóch osób z MCI podczas dodawania: **a)** lewe wzgórze, dolna część lewego płata czołowego; **b)** prawy płat ciemieniowy.

proceduralnej [39], dotyczącej umiejętności wykonywania czynności. Uważa się, że za pamięć jawną odpowiedzialne są ośrodki zlokalizowane w przyśrodkowych częściach płatów skroniowych (medial temporal lobe – MTL) [40,41]. U pacjentów z AD stwierdza się zaburzenia morfologiczne [42,43,44] i funkcjonalne [45,46] dotyczące tego regionu. Golby i wsp. [47] stwierdzili, że u pacjentów we wczesnej fazie AD upośledzenie jawnej pamięci obrazów korelowało z mniejszą aktywnością w rejonach MTL, zakrętów wrzecionowatych i językowatych (potyliczno-skroniowych), podczas gdy prawidłowa pamięć proceduralna odpowiadała niezmiennie (w porównaniu z grupą kontrolną) aktywacji kory potylicznej, ciemieniowej oraz czołowej.

U części osób z MCI po pewnym czasie rozwija się AD (około 12% rocznie), podczas gdy w populacji zdrowych osób w podobnym wieku w 1–2%. [48,49] Według Daly i wsp. [50] prawdopodobieństwo zachorowania na AD w grupie tych osób w okresie 3 lat jest wprost proporcjonalne do stopnia upośledzenia ich funkcjonowania w codziennym życiu mierzonego za pomocą CDR-SB (Clinical Dementia Rating Sum of Boxes) [51]. Dickerson i wsp. stwierdzili w badaniu fMRI chorych z MCI, że lepsze wyniki w testach pamięciowych korelowały z większym obszarem aktywacji w obrębie MTL [52]. Paradoksalnie jednak pogorszenie wyniku w teście CDR-SB po 2,5 roku korelowało ze zwiększonym wyjściowo obszarem aktywacji w obrębie prawego zakrętu

okołohipokampalnego (PHG – parahippocampal gyrus). Oznacza to, że osoby, których stan się pogorszył, używały do zapamiętywania większe obszary prawego PHG, natomiast osoby, których stan był stabilny używały mniejsze obszary prawego PHG. Natomiast wyniki testów przypomniania obrazów przeprowadzonego bezpośrednio po zakończeniu badania funkcjonalnego korelowały ze zwiększonym obszarem aktywacji w obrębie formacji hipokampa (HF – hippocampal formation) oraz zakrętu okołohipokampalnego. Nie stwierdzono zaś korelacji z aktywacją w obrębie prążkowania.

Grön i Riepe [53] badali aktywność mózgu podczas zapamiętywania obiektów geometrycznych u osób z AD oraz osób zdrowych podzielonych na 2 grupy: o lepszej i gorszej pamięci. We wszystkich grupach zwiększony przepływ krwi obserwowano w następujących obszarach: MTL, zakrętach wrzecionowatych i językowatych oraz tylnej części prawych płatów skroniowych środkowych i dolnych. Największy stopień aktywacji w powyższych obszarach obecny był w grupie osób o lepszej pamięci. Zaobserwowano, że różnice były znacznie większe pomiędzy osobami z AD i grupą osób zdrowych o gorszej pamięci niż pomiędzy obiema grupami osób zdrowych.

U osób z niewielkiego lub średniego stopnia AD stwierdzono zmniejszoną aktywację w obrębie MTL po stronie lewej podczas zapamiętywania kolorowych obrazów [22]. Wielkość aktywacji nie różniła się natomiast podczas zapamiętywania liniowych rysunków.

Machulda i wsp. [54] angażowali pamięć pokazując badanym zdjęcia z codziennego życia. Testem kontrolnym była odpowiedź pacjentów na stymulację czuciową. Stwierdzili oni, że osoby zdrowe mają zwiększoną aktywację w obrębie MTL w porównaniu z chorymi na MCI i AD. Osoby z MCI i AD nie różniły się pomiędzy sobą stopniem aktywacji w obrębie MTL. Pod względem stopnia aktywacji podczas stymulacji czuciowych wszystkie grupy nie różniły się pomiędzy sobą.

W innej pracy badano zapamiętywanie obrazów przedstawiających figury geometryczne u osób zdrowych oraz w z niewielkiego stopnia AD [55]. Okazało się, że w obu grupach uległy aktywacji w podobnym stopniu obszary w obrębie wzrokowej kory asocjacyjnej. Dodatkowo u osób zdrowych obecne były aktywacje w obrębie kory węchowej, przedczołowej, zakrętu nadbrzeżnego oraz przedniej części dolnego zakrętu skroniowego, które nie występowały u osób chorych.

Większość autorów wykazała zmniejszenie obszarów aktywacji podczas testów pamięciowych u chorych z MCI i AD w obrębie MTL. W pozostałych rejonach aktywacje były podobne lub zmniejszone. Jedynie w jednej pracy (Dickerson i wsp.) stwierdzono zwiększenie aktywacji w obrębie prawego PHG u chorych z MCI, których stan kliniczny pogorszył się. Autorzy sugerują, że odzwierciedla to prawdopodobnie reakcję kompensacyjną na rozwijający się proces chorobowy [56,57]. Możliwe jest również, że zwiększona aktywacja w wymienionych regionach jest obrazem samego procesu patofizjologicznego AD np. opisywanego w literaturze nieprawidłowego wzrastania włókien cholinergicznym (aberrant sprouting of cholinergic fibers) [58,59,60].

W aMCI i AD występują często zaburzenia uwagi. Nie jest pewne, czy pojawiają się one wraz z wystąpieniem pogorszenia pamięci, czy też później. Początkowo upośledzenie dotyczy podzielnosci uwagi, a następnie uwagi wybiórczej. [61] W badaniu fMRI nad podzielnoscią uwagi u osób z aMCI stwierdzono, że podczas testu aktywują się u nich te same obszary, co u osób zdrowych. Natomiast stopień tej aktywacji jest zmniejszony w obszarze dolnego zakrętu czołowego po stronie lewej (BA 44/45) [62].

Upośledzenie wyższych czynności wzrokowych, takich jak uwaga wzrokowa oraz przetwarzanie przestrzenne, jest jedną z cech AD [63]. Zmiany patologiczne za nie odpowiedzialne zlokalizowane są przede wszystkim w asocjacyjnej korze wzrokowej znajdującej się w obrębie górnego płacika ciemieniowego [64]. Wykazano, iż nie wszystkie obszary wzrokowej kory asocjacyjnej są upośledzone w podobnym stopniu. Funkcje zależne od grzbietowej drogi wzrokowej (kora potyliczna i ciemieniowa) [65], takie jak: zauważanie ruchu, orientacja przestrzenna, wydają się być bardziej upośledzone niż funkcje zależne od brzusznej drogi wzrokowej (kora potyliczno-skroniowa), takie jak rozpoznawanie kolorów [63]. W badaniu za pomocą fMRI u chorych z łagodną i średnio zaawansowaną chorobą Alzheimera stwierdzono zmniejszoną aktywację w obrębie górnego płacika ciemieniowego oraz zwiększoną aktywację w obrębie kory potyliczno-skroniowej [26]. Może to świadczyć o tym, że upośledzenie funkcji płata ciemieniowego jest kompensowane przez większe zaangażowanie brzusznej drogi wzrokowej.

Zdolności liczenia są stosunkowo wcześniej upośledzone w przebiegu AD [66]. Stopień tego upośledzenia jest proporcjonalny do stopnia otępienia [67]. Zaburzenia zdolności liczenia są prawdopodobnie spowodowane trudnościami w śledzeniu przebiegu działań arytmetycznych [68,69].

U osób zdrowych podczas testów czynności arytmetycznych aktywowana jest obustronnie kora przedczołowa oraz ciemieniowa [70,71,72,73]. U chorych z AD stwierdzono znacznie zmniejszoną aktywację w obrębie tych obszarów (dolna kora ciemieniowa – BA 40 oraz dolna kora czołowa po stronie lewej i grzbietowo-boczna kora przedczołowa po stronie prawej). Zwiększona aktywacja była natomiast obecna w obrębie przedklinka [27].

Default-mode network (sieć braku czynności)

Default-mode network (sieć braku czynności) jest zespołem ośrodków, które są aktywowane w mózgu podczas gdy badany pozostaje w stanie spoczynku. Innymi słowy ośrodki te są odpowiedzialne za procesy, które mają miejsce raczej w stanie pasywnym niż aktywnym, jak na przykład monitorowanie otoczenia, odczuwanie emocji, podążanie za myślą. Do sieci tej zaliczane są m.in.: tylna część zakrętu obręczy (posterior cingulate cortex – PCC) i kora czołowo-oczodołowa, a także formacja hipokampa (HF). Obiecujące są badania nad default-mode network u chorych w początkowej fazie AD. PCC wykazuje znaczną aktywność u zdrowych osób w stanie spoczynku z zamkniętymi oczami [74,75] i jednocześnie jest najczęściej dezaktywowanym obszarem podczas wykonywania różnych czynności [76]. U chorych z AD o niewielkim lub średnim nasileniu wykazano metodami nuklearnymi jej zmniejszoną aktywację

Table 2. Hypo- and hyperactivated areas of brain cortex in patients with Alzheimer's disease.**Tabela 2.** Obszary kory mózgowej o zmniejszonej i zwiększonej aktywności u chorych na chorobę Alzheimera.

| | Obszary o ↓ aktywacji | Obszary o ↑ aktywacji |
|--|---|---|
| Kojarzenie twarzy z nazwiskiem [25] | • MTL | • przedklinek (przyśrodkowa część płata ciemieniowego), • tylna część P zakrętu obręczy, • górne zakręty czołowe (BA 9) |
| Zapamiętywanie obrazów [53] | • MTL | |
| Analiza wzrokowo-przestrzenna [26] | • płaciki ciemieniowe górne | • kora potyliczno/skroniowa (brzuszna droga wzrokowa) |
| Odejmowanie [36] | • L zakręt czołowy dolny, • L zakręt skroniowy górny, • zakręty wrzecionowate (MTL) | • P zakręt czołowy dolny, • L zakręt skroniowy górny, • L płacik ciemieniowy dolny |
| Liczenie (dodawanie i odejmowanie) [27] | • L dolny zakręt czołowy – pole Broca, BA 44/45 • górne zakręty czołowe BA 9/6 • dolna kora ciemieniowa (BA 40), • mózdzek | • przedklinek |

w stanie spoczynku [77,78]. W badaniu przy pomocy fMRI u osób z AD stwierdzono zmniejszoną aktywację PCC oraz hipokampów w stanie spoczynku [79].

W innym badaniu wykazano upośledzenie dezaktywacji PCC u osób z wczesnymi objawami otępienia typu Alzheimerowskiego [80]. W pracy Barkhofa i wsp. [81] stwierdzono natomiast, że osoby z MCI i AD wykazywały mniejszą dezaktywację w obrębie kory czołowo-oczodołowej, zaś chorzy z AD – zmniejszoną dezaktywację PCC i klinika w porównaniu z grupą kontrolną. Nie stwierdzili oni natomiast istotnych różnic pomiędzy MCI i AD.

Powyższe prace sugerują, że default-mode network (szczególnie HF, PCC i kora oczodołowo-czołowa) jest zaburzona w MCI i AD. Dalsze badania tej sieci mogą doprowadzić do opracowania czułego i prostego, a przez to bardziej powtarzalnego testu różnicującego wczesne postacie otępienia.

Różnicowanie wczesnej fazy AD z innymi chorobami otępiennymi

Otępienie czołowo-skroniowe

Otępienie czołowo-skroniowe charakteryzuje się zmianą zachowania chorej osoby oraz zaburzeniami poznawczymi wskazującymi na upośledzenie funkcji płatów czołowych. Zaburzenia pamięci są stosunkowo niewielkie w początkowym okresie i przypisywane są upośledzeniu uwagi. W rozwiniętych stadiach badanie MRI wykazuje zanik kory płatów czołowych, wysp oraz przednich części zakrętów obręczy [82].

W AD proces degeneracyjny zaczyna się w obrębie kory węchomózgowie, a następnie obejmuje formację hipokampa, korę płatów skroniowych oraz wyspy, aby ostatecznie objąć całą korę mózgową [83]. W dwóch pierwszych rejonach proces ten zaczyna się jeszcze przed wystąpieniem objawów klinicznych [84,85,86].

Różnicowanie AD i otępienia czołowo-skroniowego jest trudne w początkowej fazie choroby, kiedy obraz kliniczny jest niejednoznaczny, natomiast w obrazach strukturalnych

MRI nie występuje jeszcze zanik kory. W badaniu fMRI u pacjentów we wczesnej fazie otępienia czołowo-skroniowego stwierdzono zmniejszoną aktywację kory czołowej, ciemieniowej oraz przedniego zakrętu obręczy w porównaniu z osobami we wczesnej fazie AD [87]. Zwiększona była natomiast aktywacja w obrębie mózdzku, który bierze udział nie tylko w czynnościach ruchowych, ale także poznawczych [88,89].

Badanie zmian aktywacji ośrodków mózgowych pod wpływem stosowanego leczenia

Podejrzewa się, że na zaburzenia funkcji poznawczych w MCI i w chorobie Alzheimera wpływa upośledzenie przewodnictwa cholinergicznego. W rozwiniętej AD stwierdzono zaburzenia syntezy acetylcholine, prawdopodobnie na skutek obecności płytek starczych [90]. Natomiast w MCI dochodzi do wzrostu aktywności acetylotransferazy choline [91] – enzymu biorącego udział w syntezie acetylcholine, co może być reakcją kompensacyjną na rozpoczynające się deficyty neurofunkcjonalne. Z drugiej strony stwierdzono zanik receptorów acetylcholine oraz receptorów nikotynowych [37]. U osób zdrowych stosowanie antagonistów układu cholinergicznego (skopolaminy) powoduje średniego stopnia upośledzenie pamięci [92]. Obecnie najszersze stosowanymi lekami w terapii choroby Alzheimera są inhibitory acetylcholinesterazy podwyższające poziom acetylcholine [93,94]. Za pomocą fMRI próbuje się badać, jak zmienia się wzorzec aktywacji korowej pacjentów z zaburzeniami poznawczymi pod wpływem powyższego leczenia. Goekoop i wsp. [95] porównywali aktywację u pacjentów z MCI przed rozpoczęciem leczenia, po przyjęciu pojedynczej dawki galantaminy (inhibitora cholinesterazy) oraz po przedłużonym jej przyjmowaniu. Zwiększoną aktywację podczas testu rozpoznawania twarzy stwierdzono jedynie po przewlekłym przyjmowaniu galantaminy. Zjawisko to obserwowano w obrębie kory przedczołowej po stronie lewej, w przednim zakręcie obręczy, korze potylicznej oraz tylnej części hipokampa. Podczas wykonywania zadania wymagającego zaangażowania pamięci operacyjnej obserwowano aktywację w obrębie prawego przedklineka oraz prawego płata czołowego środkowego.

Powyższe badanie wskazuje, że przewlekłe stosowanie inhibitora cholinesterazy znajduje odbicie w funkcjonowaniu kory mózgowej. Jednak nie przekłada się to jak dotychczas jednoznacznie na poprawę funkcjonowania pacjenta.

Wnioski

Badanie metodą fMRI stwarza możliwości różnicowania wczesnej fazy choroby Alzheimera w grupie osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi o typie amnestycznym. Ponieważ dotychczasowe badania przeprowadzane były przy użyciu różnych paradygmatów i na różnych grupach

pacjentów, istnieje duża trudność w porównaniu wyników pomiędzy różnymi pracowniami. Każda pracownia zajmująca się badaniami czynnościowymi MR u chorych z zaburzeniami poznawczymi powinna wybrać paradygmaty aktywacji i przetestować je na dużej grupie osób w celu stworzenia wewnętrznej bazy odniesienia. Badania muszą być wykonywane w ścisłej współpracy z klinicystami kierującymi na badanie oraz z neuropsychologiem. Obróbka i ocena badania wymaga dużego doświadczenia od radiologa, co w połączeniu z poprzednimi postulatami wskazuje na potrzebę wykonywania diagnostyki czynnościowej zaburzeń poznawczych w wyspecjalizowanych pracowniach neuroradiologicznych.

Piśmiennictwo:

1. Tuszynski MH, Thal L, Pay M, Salmon DP, U HS, Bakay R, Patel P, Blesch A, Vahlsing HL, Ho G, Tong G, Potkin SG, Fallon J, Hansen L, Mufson EJ, Kordower JH, Gall C, Conner J. A phase 1 clinical trial of nerve growth factor gene therapy for Alzheimer disease. *Nat Med*. 2005; 11(6): 551-5.
2. Price JL, Morris JC. Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1999; 45: 358-68.
3. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)* 1991; 82: 239-59.
4. Johnson KA, Jones K, Holman BL, et al. Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. *Neurology* 1998; 50: 1563-1571.
5. Silverman DHS, Small GW, Phelps ME. Clinical value of neuroimaging in the diagnosis of dementia: sensitivity and specificity of regional cerebral metabolic and other parameters for early identification of Alzheimer's disease. *Clin Positron Imaging* 1999; 2: 119-130.
6. Luis CA, Loewenstein DA, Acevedo A, Barker WW, Duara R. Mild cognitive impairment: Directions for future research. *Neurology* 2003; 61: 438-444.
7. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos E, Kokmen E. Mild cognitive impairment. Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-308.
8. Flicker C, Ferris S, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology* 1991; 41: 1006-1009.
9. Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58: 1985-1992.
10. Morris JC, Storandt M, Miller JP, et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 397-405.
11. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43: 1467-72.
12. Bookheimer SY, Strojwas MH, Cohen MS, Saunders AM, Pericak-Vance MA, Mazziotta JC, Small GW. Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2000 Aug 17; 343(7): 450-6.
13. Petrella JR, Lustig C, Bucher LA, Jha AP, Doraiswamy PM. Prefrontal activation patterns in subjects at risk for Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2002 Jan-Feb; 10(1): 112-3.
14. Silverman DHS, Chang CY, Cummings JL, et al. Prognostic value of regional brain metabolism in evaluation of dementia: comparison with long-term clinical outcome. *J Nucl Med* 1999; 40: 5(Suppl).
15. Herholz K. PET studies in dementia. *Ann Nucl Med*. 2003 Apr; 17(2): 79-89.
16. Thulborn KR, Waterton JC, Matthews PM, Radda GK. Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochim Biophys Acta* 1982; 714: 265-270.
17. Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, et al. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance imaging of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med* 1990; 14: 68-78.
18. Fox PT, Raichle MR. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 1140-1144.
19. DeYoe EA, Bandettini PA, Neitz J, Miller D, Winans P. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) of the human brain. *J Neurosci Meth* 1994; 54: 171-187.
20. Connelly A, Jackson GD, Frackowiak RS, et al. Functional mapping of activated human primary cortex with a clinical MR imaging system. *Radiology* 1993; 188: 125-130.
21. Remy F, Mirrashed F, Campbell B, Richter W. Mental calculation impairment in Alzheimer's disease: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett*. 2004 Mar 18; 358(1): 25-8.
22. Rombouts SA, Barkhof F, Veltman DJ, Machielsen WC, Witter MP, Bierlaagh MA, Lazeron RH, Valk J, Scheltens P. Functional MR imaging in Alzheimer's disease during memory encoding. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000 Nov-Dec; 21(10): 1869-75.
23. Rombouts SA, Machielsen WC, Witter MP, Barkhof F, Lindeboom J, Scheltens P. Visual association encoding activates the medial temporal lobe: a functional magnetic resonance imaging study. *Hippocampus* 1997; 7: 594-601.
24. Rausch R, Babb TL. Hippocampal neuron loss and memory scores before and after temporal lobe surgery for epilepsy. *Arch Neurol* 1993; 50: 812-7.
25. Sperling RA, Bates JE, Chua EF, Cocchiarella AJ, Rentz DM, Rosen BR, Schacter DL, Albert MS. fMRI studies of associative encoding in young and elderly controls and mild Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Jan; 74(1): 44-50.
26. Prvulovic D, Hubl D, Sack AT, Melillo L, Maurer K, Frolich L, Lanfermann H, Zanella FE, Goebel R, Linden DE, Dierks T. Functional imaging of visuospatial processing in Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2002 Nov; 17(3): 1403-14.
27. Remy F, Mirrashed F, Campbell B, Richter W. Mental calculation impairment in Alzheimer's disease: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett*. 2004 Mar 18; 358(1): 25-8.
28. Rueckert L, Lange N, Partiot A, Appollonio I, Litvan I, Le Bihan D, Grafman J. Visualizing cortical activation during mental calculation with functional MRI. *Neuroimage*. 1996 Apr; 3(2): 97-103.
29. Sperling RA, Bates JE, Cocchiarella AJ, Schacter DL, Rosen BR, Albert MS. Encoding novel face-name associations: a functional MRI study. *Hum Brain Mapp*. 2001 Nov; 14(3): 129-39.
30. Sperling R, Chua E, Cocchiarella A, Rand-Giovannetti E, Poldrack R, Schacter DL, Albert M. Putting names to faces: successful encoding of associative memories activates the anterior hippocampal formation. *Neuroimage*. 2003 Oct; 20(2): 1400-10.
31. Gabrieli JE, Brewer JB, Desmond JE, Glover GH. Separate neural bases of two fundamental memory processes in the human medial temporal lobe. *Science* 1997; 276: 264-266.
32. Stern CE, Corkin S, Gonzalez RG, et al. The hippocampal formation participates in novel picture encoding: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 8660-8665.
33. Pihlajamäki M, Tanila H, Hanninen T, Kononen M, Mikkonen M, Jalkanen V, Partanen K, Aronen HJ, Soininen H. Encoding of novel picture pairs activates the perirhinal cortex: an fMRI study. *Hippocampus*. 2003; 13(1): 67-80.
34. Zacks JM, Michelon P, Vettel JM, Ojemann JG. Functional reorganization of spatial transformations after a parietal lesion. *Neurology* 2004; 63: 287-292.
35. Zacks JM, Vettel JM, Michelon P. Imagined viewer and object rotations dissociated with event-related fMRI. *J Cogn Neurosci* 2003; 15: 1002-1018.
36. Xie S, Xiao JX, Bai J, Jiang XX. Patterns of brain activation in patients with mild Alzheimer's disease during performance of subtraction: an fMRI study. *Clin Imaging* 2005; 29(2): 94-7.

37. Martin GN. Neuropsychologia. PZWL 2001.
38. Small BJ, Herlitz A, Fratiglioni L, Almkvist O, Backman L. Cognitive predictors of incident Alzheimer's disease: a prospective longitudinal study. Neuropsychology 1997; 11: 413-20.
39. Fleischman DA, Gabrieli JD. Repetition priming in normal aging and Alzheimer's disease: a review of findings and theories. Psychol Aging 1998; 13: 88-119.
40. Squire LR. Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys and humans. Psychol Rev 1992; 99: 195-231.
41. Squire LR, Zola-Morgan S. The medial temporal lobe memory system. Science 1991; 253: 1380-6.
42. De Leon M, Bobinski M, Convit A, Wolf O, Insausti R. Usefulness of MRI measures of entorhinal cortex versus hippocampus in AD. Neurology. 2001 Mar 27; 56(6): 820-1.
43. Convit A, de Leon MJ, Golomb J, George AE, Tarshish CY, Bobinski M, Tsui W, De Santi S, Wegiel J, Wisniewski H. Hippocampal atrophy in early Alzheimer's disease: anatomic specificity and validation. Psychiatr Q. 1993 Winter; 64(4): 371-87.
44. Fox NC, Schott JM. Imaging cerebral atrophy: normal ageing to Alzheimer's disease. Lancet 2004; 363: 392-4.
45. Corkin S. Functional MRI for studying episodic memory in aging and Alzheimer's disease. Geriatrics 1998; 53 Suppl 1: S13-5.
46. Backman L, Andersson JL, Nyberg L, Winblad B, Nordberg A, Almkvist O. Brain regions associated with episodic retrieval in normal aging and Alzheimer's disease. Neurology 1999; 52: 1861-70.
47. Golby A, Silverberg G, Race E, Gabrieli S, O'Shea J, Knierim K, Stebbins G, Gabrieli J. Memory encoding in Alzheimer's disease: an fMRI study of explicit and implicit memory. Brain. 2005; 128(Pt 4): 773-87.
48. Petersen RC, Morris JC. Clinical features. In: Petersen RC, ed. Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease. New York: Oxford University Press, Inc., 2003; 15-40.
49. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol 1999; 56: 303-8.
50. Daly E, Zaitchik D, Copeland M, Schmahmann J, Gunther J, Albert M. Predicting conversion to Alzheimer disease using standardized clinical information. Arch Neurol. 2000; 57(5): 675-80.
51. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. Br J Psychiatry 1982; 140: 566-572.
52. Dickerson BC, Salat DH, Bates JE, Atiya M, Killiany RJ, Greve DN, Dale AM, Stern CE, Blacker D, Albert MS, Sperling RA. Medial temporal lobe function and structure in mild cognitive impairment. Ann Neurol. 2004 Jul; 56(1): 27-35.
53. Gron G, Riepe MW. Neural basis for the cognitive continuum in episodic memory from health to Alzheimer disease. Am J Geriatr Psychiatry. 2004 Nov-Dec; 12(6): 648-52.
54. Machulda MM, Ward HA, Borowski B, Gunter JL, Cha RH, O'Brien PC, Petersen RC, Boeve BF, Knopman D, Tang-Wai DF, Ivnik RJ, Smith GE, Tangalos EG, Jack CR Jr. Comparison of memory fMRI response among normal, MCI, and Alzheimer's patients. Neurology. 2003 Aug 26; 61(4):500-6. Erratum in: Neurology. 2003 Oct 28; 61(8): 1164.
55. Kato T, Knopman D, Liu H. Dissociation of regional activation in mild AD during visual encoding. Neurology 2001; 57: 812-816.
56. Becker JT, Mintun MA, Aleve K, Wiseman MB, Nichols T, DeKosky ST. Compensatory reallocation of brain resources supporting verbal episodic memory in Alzheimer's disease. Neurology. 1996 Mar; 46(3): 692-700.
57. Grady CL, McIntosh AR, Beig S, Keightley ML, Burian H, Black SE. Evidence from functional neuroimaging of a compensatory prefrontal network in Alzheimer's disease. Neurosci. 2003 Feb 1; 23(3): 986-93.
58. Mesulam MM Neuroplasticity failure in Alzheimer's disease: bridging the gap between plaques and tangles. Neuron. 1999 Nov; 24(3): 521-9.
59. Hashimoto M, Masliah E. Cycles of aberrant synaptic sprouting and neurodegeneration in Alzheimer's and dementia with Lewy bodies. Neurochem Res. 2003 Nov; 28(11): 1743-56.
60. Masliah E, Alford M, Adame A, Rockenstein E, Galasko D, Salmon D, Hansen LA, Thal LJ. Abeta1-42 promotes cholinergic sprouting in patients with AD and Lewy body variant of AD. Neurology. 2003 Jul 22; 61(2): 206-11.
61. Perry RJ, Hodges JR. Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. Brain 1999; 122: 383-404.
62. Dannhauser TM, Walker Z, Stevens T, Lee L, Seal M, Shergill SS. The functional anatomy of divided attention in amnesic mild cognitive impairment. Brain (2005), 128, 1418-1427.
63. Mendez MF, Mendez MA, Martin R, Smyth KA, White-house PJ. Complex visual disturbances in Alzheimer's disease. Neurology 1990; 40: 439-443.
64. Vandenberghe R, Gitelman DR, Parrish TB, Mesulam MM. Functional specificity of superior parietal mediation of spatial shifting. NeuroImage 2001; 14: 661-673.
65. Haxby JV, Grady CL, Horwitz B, Ungerleider LG, Mishkin M, Carson RE, Herscovitch P, Schapiro MB, Rapoport SI. Dissociation of object and spatial visual processing pathways in human extrastriate cortex. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1991; 88: 1621-1625.
66. Parlato V, Lopez O, Panisset M, Iavarone A, Grafman J, Boller F. Mental calculation in mild Alzheimer's disease: A pilot study. Int J Geriatr Psychiatry. 1992; 7: 599-602.
67. Marterer A, Danielczyk W, Simanyi M, Fischer P. Calculation abilities in dementia of Alzheimer's type and in vascular dementia. Arch Gerontol Geriatr. 1996 Sep-Oct; 23(2): 189-97.
68. Mantovan MC, Delazer M, Ermani M, Denes G. The breakdown of calculation procedures in Alzheimer's disease. Cortex 1999; 35: 21-38.
69. McNeil JE, Burgess PW. The selective impairment of arithmetical procedures. Cortex. 2002 Sep; 38(4): 569-87.
70. Dehaene S, Spelke E, Pinel P, Stanescu R, Tsivkin S. Sources of mathematical thinking: behavioral and brain-imaging evidence. Science. 1999 May 7; 284(5416): 970-4.
71. Gruber O, Indefrey P, Steinmetz H, Kleinschmidt A. Dissociating neural correlates of cognitive components in mental calculation. Cereb Cortex. 2001 Apr; 11(4): 350-9.
72. Menon V, Rivera SM, White CD, Glover GH, Reiss AL Dissociating prefrontal and parietal cortex activation during arithmetic processing. Neuroimage. 2000 Oct; 12(4): 357-65.
73. Zago L, Pesenti M, Mellet E, Crivello F, Mazoyer B, Tzourio-Mazoyer N. Neural correlates of simple and complex mental calculation. Neuroimage. 2001 Feb; 13(2): 314-27.
74. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Jan 16; 98(2): 676-82.
75. Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Mar 30; 101(13): 4637-42.
76. Shulman GL, Fiez JA, Corbetta M, Buckner RL, Miezin FM, Raichle ME, Petersen SE. Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex. J Cogn Neurosci. 1997 9: 648-663.
77. Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. Ann Neurol. 1997 Jul; 42(1): 85-94.
78. Johnson KA, Jones K, Holman BL, Becker JA, Spiers PA, Satlin A, Albert MS. Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. Neurology. 1998 Jun; 50(6): 1563-71.
79. Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Mar 30; 101(13): 4637-42.
80. Lustig C, Snyder AZ, Bhakta M, O'Brien KC, McAvoy M, Raichle ME, Morris JC, Buckner RL. Functional deactivations: change with age and dementia of the Alzheimer type. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Nov 25; 100(24): 14504-9.
81. Rombouts SA, Barkhof F, Goekoop R, Stam CJ, Scheltens P. Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: An fMRI study. Hum Brain Mapp. 2005 Jun 13.
82. Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Goldman WP, Perry RJ, Schuff N, Weiner M, Feiwell R, Kramer JH, Miller BL. Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. Neurology. 2002 Jan 22; 58(2): 198-208.
83. Braak E, Griffing K, Arai K, Bohl J, Bratzke H, Braak H. Neuropathology of Alzheimer's disease: what is new since A. Alzheimer? Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 1999; 249 Suppl 3:14-22.
84. Gomez-Isla T, Price JL, McKeel DW Jr, Morris JC, Growdon JH, Hyman BT. Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. J Neurosci. 1996 Jul 15; 16(14): 4491-500.

-
85. Kordower JH, Chu Y, Stebbins GT, DeKosky ST, Cochran EJ, Bennett D, Mufson EJ. Loss and atrophy of layer II entorhinal cortex neurons in elderly people with mild cognitive impairment. *Ann Neurol*. 2001 Feb; 49(2): 202-13.
 86. Du AT, Schuff N, Amend D, Laakso MP, Hsu YY, Jagust WJ, Yaffe K, Kramer JH, Reed B, Norman D, Chui HC, Weiner MW. Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Oct; 71(4): 441-7.
 87. Rombouts SA, van Swieten JC, Pijnenburg YA, Goekoop R, Barkhof F, Scheltens P. Loss of frontal fMRI activation in early frontotemporal dementia compared to early AD. *Neurology*. 2003 Jun 24; 60(12): 1904-8.
 88. Grafman J, Litvan I, Massaquoi S, Stewart M, Sirigu A, Hallett M. Cognitive planning deficit in patients with cerebellar atrophy. *Neurology*. 1992 Aug; 42(8): 1493-6.
 89. Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*. 1998 Apr; 121: 561-79.
 90. Perry EK, Tomlinson BE, Blessed G, Bergmann K, Gibson PH, Perry RH. Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *Br Med J*. 1978 Nov 25; 2(6150): 1457-9.
 91. DeKosky ST, Ikonomic MD, Styren SD, Beckett L, Wisniewski S, Bennett DA, Cochran EJ, Kordower JH, Mufson EJ. Upregulation of choline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment. *Ann Neurol*. 2002 Feb; 51(2): 145-55.
 92. Assal, F., Cummings, J.L., 2002. Neuropsychiatric symptoms in the dementias. *Curr. Opin. Neurol*. 2002; 15: 445- 450.
 93. Lancot KL, Herrmann N, Yau KK, Khan LR, Liu BA, LouLou MM, Einarson TR. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ*. 2003 Sep 16; 169(6): 557-64.
 94. Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty SU, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease – A meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 210- 216.
 95. Goekoop R, Rombouts SA, Jonker C, Hibbel A, Knol DL, Truyen L, Barkhof F, Scheltens P. Challenging the cholinergic system in mild cognitive impairment: a pharmacological fMRI study. *Neuroimage*. 2004 Dec; 23(4): 1450-9.
-